DER EINFLUSS VON SALURETICA AUF DIE AUSSCHEIDUNG VON ALDOSTERON UND ELEKTROLYTEN IN DER NORMALEN SCHWANGERSCHAFT

von

CHRISTA MÜLLER

Mainz 1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0039

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Komm. Direktor: Professor Dr. G. Stark

DER EINFLUSS VON SALURETICA AUF DIE AUSSCHEIDUNG VON ALDOSTERON UND ELEKTROLYTEN IN DER NORMALEN SCHWANGERSCHAFT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

CHRISTA MÜLLER
aus Brandenburg/Havel

MAINZ 1966

Dekan:	Professor Dr. Borneff
Referent:	Professor Dr. G. Stark
Korreferent:	Professor Dr. K. Thomsen
Tag der mündl. Prüfung:	21. Juli 1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz, Steingasse 19, Tel. 24293

DISPOSITION

I. Allgemeines

1. Saluretica
2. Aldosteron - Entdeckung, Chemie, Bildungsort, Wirkung, Sekretion, Abbau und Ausscheidung
3. Reglersysteme der Aldosteronsekretion
4. Physiologische Bedeutung des Hormons unter normalen und pathologischen Verhältnissen, sowie in der Schwangerschaft und bei den Gestosen

II. Fragestellung
Material
Methodik

III. Ergebnisse

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

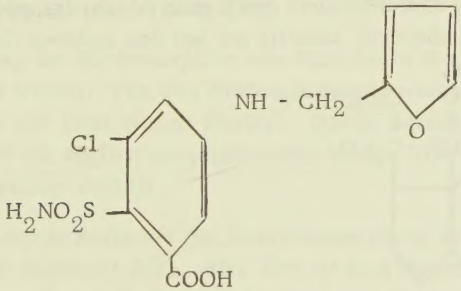
Mit verschiedenen Pharmaca kann man Partialfunktionen der Niere selektiv beeinflussen und dadurch die renale Ausscheidung einzelner Stoffe ändern. Der Gesamtgehalt des Organismus an diesen Stoffen wird dadurch ebenfalls verändert.

Das betrifft vor allem die Elektrolyte und ihre Ausscheidung im Urin. Zu den Pharmaca, die in diesem Sinne an der Niere angreifen, gehören die Saluretica; Stoffe, die durch vermehrte renale Ausscheidung von Natriumionen die Wasserausscheidung fordern.
Die pharmakologische Gruppe der Saluretica umfaßt:

1. Quecksilber-Verbindungen (z.B. Salyrgan),
2. Carboanhydratase - Hemmer (z.B. Diamox),
3. Chlorothiazid und Derivate (z.B. Esidrix, Hygroton),
4. Aldosteron-Antagonisten (z.B. Aldactone),
5. Furosemid (Lasix),

wobei die Hg-Verbindungen, die Chlorothiazid-Gruppe und Furosemid die Natriumrückresorption im Bereich des proximalen Tubulus hemmen. Am distalen Tubulus wirken die Aldosteron-Antagonisten.

Unsere Untersuchungen führten wir mit Lasix durch. Die Aldosteron-Antagonisten erwiesen sich in der Schwangerschaft als unwirksam (42, 89, 92).
Lasix ist chemisch eine 4-Chlor-N-(2-furylmethyl) 5-sulfamoylanthranilsäure,



Die therapeutische Einzeldosis liegt bei 40 mg. Natrium-Mehrausscheidung wurde schon unter 20 mg beobachtet. Eine signifikante Zunahme der Natrium-Ausscheidung soll jedoch erst nach einer Dosis über 50 mg auftreten (101).

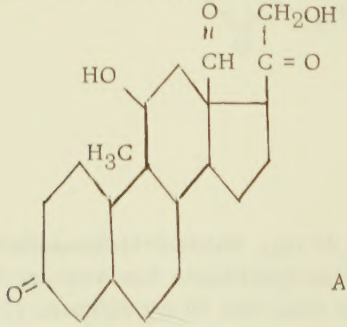
Der Elektrolythaushalt des Organismus wird weitgehend durch die mineralotropen Corticoide der Nebennierenrinde reguliert. Eine wesentliche Rolle spielt dabei das Aldosteron.

Beziehungen zwischen Sekretion eines mineralaktiven Hormons der Nebenniere und Elektrolythaushalt sind nicht erst seit der Isolierung des Aldosterons bekannt. Schon lange postulierte man die Existenz eines "Salz-Wasser-Hormons" in der Nebennierenrinde; denn nach Adrenalektomien traten, wie funktionelle und morphologische Untersuchungen ergaben, erhebliche Störungen im Salzhaushalt des Körpers auf.

Die Nebennierenrinde besteht histologisch-anatomisch aus einem charakteristisch gebauten Epithelgefüge, an dem sich drei fließend ineinander übergehende Zonen unterscheiden lassen: 1. die Zona glomerulosa - als äußere Epithelformation, 2. die Zona fasciculata und 3. die Zona reticularis.

Da die Zona glomerulosa nach Hypophysektomien nicht in gleichem Maße wie die Zona fasciculata und reticularis atrophierte, und da die Veränderungen im Salz-Wasser-Haushalt nach Hypophysektomien im Gegensatz zu Adrenalektomien nicht so schwerwiegend waren, schloß Swann (zit. 36), daß die Zona glomerulosa der Nebennierenrinde der Bildungsort des Salz-Wasser-Hormons ist und daß die Sekretion nicht entscheidend durch die Hypophyse beeinflußt wird.

1952 gelang es Grundy und Simpson aus Rindernebennierenextrakt das Aldosteron, zunächst Elektrokortin genannt, zu isolieren (37). Bald darauf konnte auch die Strukturformel aufgedeckt werden (84). Neher und Wettstein gelang 1955 die Totalsynthese.
Chemisch ist Aldosteron charakterisiert durch eine Aldehydgruppe am Kohlenstoffatom 18 des Pregnanskeletts; anstelle der bei den anderen Corticoiden befindlichen Methylgruppe.



Aldosteron (18-Aldocorticosteron)

Die Annahme, daß Aldosteron in der Zona glomerulosa gebildet wird, ist heute bewiesen, und die Breite der Zone steht in Beziehung zur Sekretion von Aldosteron.

Die Nebennierenrinde ist der einzige Bildungsort. Bei Ausfall derselben, also nach beidseitiger Adrenalektomie, findet man im Urin kein Aldosteron (57, 59). Berliner und Mitarb. (13) fanden zwar in der menschlichen Placenta geringe Mengen Aldosteron, aber dieser Befund konnte von Neher und Stark (76), sowie Sybulski und Mitarb. (94) nicht bestätigt werden. Auch konnte bei einer schwangeren Addison-Patientin kein Aldosteron im Urin nachgewiesen werden (9).

Über die Fähigkeit der fetalen Nebennierenrinde zur Aldosteronproduktion liegen in der Literatur wenig Angaben vor. Muller fand im Urin Neugeborener nur sehr geringe Mengen Aldosteron (73). Doch ist zu bemerken, daß die Zona glomerulosa sich nach Rotter (zit. 5) erst etwa vom 3. Lebensmonat an zu entwickeln beginnt.

Aldosteron ist, wenn auch nicht der einzige, so doch ein wesentlicher Faktor zur Erhaltung des Elektrolytgleichgewichts im Körper. Es ist das Hormon mit der stärksten natriumretinierenden Wirkung im Organismus. Seine Wirkung entfaltet es an mineraleliminierenden Grenzflächen; vor allem an den distalen Nierentubuli, daneben aber auch an der Colonschleimhaut, den Speichel- und Schweißdrüsen (17, 71, 85).

Am distalen Nierentubulus aktiviert Aldosteron die Rückresorption von Natrium etwa 30 mal und die Sekretion von Kalium etwa 5 mal stärker als sein chemischer Vorläufer Cortexon (DOC) (42).

Die Bedeutung der Rückresorption von Natrium in den Nierentubuli geben folgende Daten wieder: Von den Nierenglomerula werden täglich 25.000 mval Natrium und 180 Liter Wasser filtriert. Davon werden mehr als 99% rückresorbiert, so daß die täglich ausgeschiedene Menge Urin von 1,5 Liter nur 100 bis 180 mval Natrium enthält.

Die entscheidende Rolle bei der Zusammensetzung des Endharnes wird den distalen Tubuli zugeteilt (42). Hier aber ist es Aldosteron, das auf Grund seiner mineralotropen Eigenschaften für die Rückresorption von Natrium sorgt.
Für die Retention von Wasser ist in den distalen Tubuli das Adiuretin verantwortlich.

Unbekannt ist bisher, auf welche energetischen Vorgänge Aldosteron in der

Tubuluszelle einwirkt. Vermutlich beeinflußt es enzymatische Prozesse, die in den Elektrolythaushalt eingeschaltet sind (44). Dabei ist zu erwähnen, daß Aldosteron erst nach einer gewissen Latenzzeit seinen natriumretinierenden Effekt entfaltet (85).

Die Menge der physiologischen Aldosteronsekretion pro Tag liegt zwischen 0,1 und 0,25 mg (4, 36, 40, 51, 103). Die Kontrolle unterliegt verschiedenen Reglersystemen. Es zeigte sich, daß die Aldosteronsekretion durch Änderung der Natrium- und auch der Kaliumzufuhr zu beeinflussen war. Natrium- bzw. Salzgabe führen zu einer verminderten Aldosteronsekretion der Nebenniere, und entsprechend sinkt die Aldosteronausscheidung im Urin (7, 32, 39, 51).

Auf die Beziehung zwischen Natrium-Aufnahme und Ausscheidung eines natriumretinierenden Stoffes im Urin hat Luetscher als erster hingewiesen (57, 58). Die Höhe der Aldosteronausscheidung im Urin kann unter normalen Bedingungen, das heißt bei intakter Leber- und Nierenfunktion, als Maß der Sekretionsleistung der Nebennierenrinde für dieses Hormon gelten.
Im Urin wird Aldosteron zu 5% als unverändertes Hormon, meist in gebundener Form als Glukuronat oder Phosphat, ausgeschieden. Es finden sich etwa 0,01 mg als Tagesmenge (49, 56, 60, 78).

Die übrigen 95% der täglich von den Nebennieren sezernierten Menge werden abgebaut. Bei normaler Leberfunktion werden ca. 90% des freien Aldosterons während einer Leberpassage inaktiviert. Die pathologisch veränderte Leber zeigt eine beträchtliche Abnahme der Aldosteroninaktivierung. Ein Metabolit, das 3-oxo-Konjugat, soll extrahepatisch gebildet werden (106). Eine Störung der Ausscheidung freien und metabolierten Aldosterons findet sich bei Einschränkung der Nierenfunktion (45).

Im Gegensatz zur Natriumgabe führt Natriumentzug zu einer Steigerung der Aldosteronsekretion und -ausscheidung (7, 25, 45, 53, 58, 59, 95). Laragh konnte nach Natrium-Entzug eine Steigerung der Sekretionsrate bis zu 1,0 mg nachweisen (51). Nach NaCl-Gabe fand er ein Absinken bis auf 0,05 mg. Ähnliche Zahlenwerte wurden von den anderen Untersuchern gefunden. Die entsprechenden Werte im Urin lagen bei kochsalzarmer Ernährung um 0,04 mg (60). In beiden Fällen der Veränderung der Natriumzufuhr konnte Laragh keine bedeutende Veränderung der Natriumkonzentration im Plasma feststellen.
Daß die Natriumkonzentration im Plasma nicht in direktem Zusammenhang mit der Aldosteronausscheidung steht, wurde auch von Casey angenommen (21).

Diese fehlende Korrelation zwischen Plasma-Natrium-Konzentration und Aldosteronsekretion bzw. -ausscheidung veranlaßte Bartter und Mitarb. auf Grund ihrer Befunde in Veränderungen der zirkulierenden Blutmenge den adäquaten Reiz für die Aldosteronausschüttung zu sehen (7, 31). Periphere Volumenrezeptoren wurden in der Vena cava inferior, in den Herzvorhöfen und im Gebiet der A. carotis communis vermutet (8, 60, 69, 74). Jedoch ließen sich nicht alle Befunde in das Bartter'sche Schema einordnen, und man hat schon bald die ausschließliche Rolle des intravasculären Volumens als entscheidenden Faktor für die Regulation der Aldosteronsekretion angezweifelt (105).

Nach Koczorek soll die Abnahme des intrazellulären Na/K-Quotienten der Auslösungsreiz für die Aldosteronproduktion sein (44). Denn - so führt Koczorek aus - auch die Rezeptoren für die Aldosteronproduktion müssen Zellen sein, unabhängig davon, wo sie liegen. Änderungen im intracellulären Na/K-Quotienten treten bei Na-Entzug ebenso auf, wie bei primären Veränderungen im extracellulären Raum, speziell im intravasalen Anteil.

Untersuchungen an intakten Nebennieren haben ergeben, daß die Aldosteronsekretion bzw. -bildung zunimmt, wenn die K^+-Konzentration in der Perfusionsflüssigkeit erhöht wird (28).
Der aldosteronotrope Effekt von Änderungen des Na/K-Quotienten ist also spezifisch und direkt an der Zona glomerulosa wirksam. Worin er besteht, ist noch unklar; möglicherweise in einer Aktivierung der Enzyme, 18-Hydroxylase und 18-Dehydrogenase, bei den entscheidenden Schritten der Aldosteronsynthese (106).

Aber auch eine hämodynamische Kontrolle der Aldosteronsekretion soll bestehen. Hierbei diene die Niere als Rezeptorära für Veränderungen des Blutvolumens oder der Blutverteilung.
Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Nierenarteriendrosselung zur Aldosteronerhöhung führt. Gleichsinnig reagiert die Renonproduktion auf Änderungen der Nierendurchblutung und des Natriumbestandes. Die als Bildungsort von Renin vermuteten renalen juxtaglomerulären Zellen zeigen in Analogie zur Weite der Zona glomerulosa eine mehr oder weniger starke Granulierung. Renin bzw. Angiotensin II aber wirkt direkt auf die Nebennierenrinde, wie Versuche mit Angiotensin-Infusionen zeigen. Eine Änderung der Nierendurchblutung würde also das Renin-Angiotensin-System stimulieren und Angiotensin als Steuerungshormon die Aldosteronsekretion beeinflussen (Übersichtsarbeit Wolff 106, 52).

Nachdem der hypophysäre Einfluß auf die Aldosteronproduktion lange umstritten war, ist man heute der Ansicht, daß die Wirkung sich auf einen unspezifischen ACTH-Effekt beschränkt (51, 53, 54, 61, 99). Das ACTH fördere die Aldosteronsynthese, indem es durch Aktivierung der Umwandlung von Dehydroxycholesterin in Pregnenolon Ausgangsmaterial für die Corticosteroidsynthese bereitstelle (106).

Die Annahme Farrells, daß ein von ihm aus der Pinealisdrüse isoliertes "Adrenoglomerulotropin" mit dem Steuerungshormon der Aldosteronproduktion identisch sei, ließ sich nicht bestätigen (28). Allerdings soll im Bereich der Pinealisdrüse ein die Bildung und Abgabe von Cortisol, Corticosteron und Aldosteron hemmender Faktor existieren (55).

Eine Verschiebung des pH des Organismus nach der sauren Seite stellt einen Stimulus zur gesteigerten Aldosteronproduktion dar (43).

Unter verschiedenen pathophysiologischen und physiologischen Verhältnissen kann sich die Aldosteronproduktion ändern.
Eine verminderte Aldosteronproduktion, einen Hypoaldosteronismus, findet man vorwiegend mit gleichzeitiger Verminderung der übrigen Nebennierenrindensteroide. Er liegt vor bei Morbus Addison, Carcinommetastasen in der Nebennierenrinde und nach Adrenalektomie.
Dem gegenüber steht der Hyperaldosteronismus. Als primärer Aldosteronismus, von Conn 1954 zuerst beschrieben, ist er durch Hypertonie, Hypernatriämie, Hypokaliämie mit Muskelschwäche und Parästhesien, Alkalose und Polyurie gekennzeichnet. Oedeme fehlen in diesem Krankheitsbild (23).

Aldosteronismus ist also nicht mit Oedembildung identisch, obwohl die Voraussetzung jeder zum Oedem oder Ascites führenden Wasserkonservierung im Organismus eine Retention von Natrium ist.

Aber die Nieren Kranker mit primärem Aldosteronismus und die Nieren Gesunder unter chronischer Aldosteronzufuhr entziehen sich weitgehend dem natriumretinierenden Effekt des Steroids ("escape"-Phänomen) und reagieren mit renalen Kaliumverlusten (3, 6, 70, 83). Die Ursache dieses Phänomens ist bislang ungeklärt.

Wie nicht jede gesteigerte Aldosteronproduktion zum Oedem führt, so ist nicht jede Oedembildung durch Aldosteronismus bedingt.

Bei den hydropischen Zustandsbildern, oedematöser Herzinsuffizienz, ascitesbildender Lebercirrhose und nephrotischem Syndrom, läßt sich eine erhöhte

Aldosteronausscheidung nachweisen (59). Die Aldosteronerhöhung soll als Reaktion auf die Verteilungsstörung von Blut, Wasser und Elektrolyten bzw. als ein Anpassungsvorgang an die ständigen intravasculären Flüssigkeitsverluste auftreten (105). Es handelt sich um den sogenannten sekundären Aldosteronismus. Zu wechselnden Anteilen sind Zunahme der Aldosteronsekretion, Abnahme der Aldosteroninaktivierung und Einschränkung der Aldosteronausscheidung beteiligt. Wolff konnte bei Untersuchungen an Herz- und Leberkranken feststellen, daß zwischen dem Ausmaß der Oedem- bzw. Ascitesbildung und der Höhe der Aldosteronausscheidung Beziehungen bestehen (104, 106). Die stärkste Aldosteronausscheidung und Natriumretention fand er in Stadien intensivster Oedem- bzw. Ascitesbildung. Anscheinend spielt die adrenocortical geförderte Natriumretention bei diesen Kranken eine bedeutende Rolle; wenn auch dem Aldosteron nicht die primäre Ursache der Oedembildung zukommt. Buchborn, Koczorek und Wolff fanden, daß 15% der Natriumretention bei Herzkranken auf Veränderungen des Glomerulusfiltrates und 62 - 73% auf Veränderungen der Aldosteronaktivität zurückzuführen sind (18).

Eine Sonderform des sekunären Aldosteronismus zeigt die normale Schwangerschaft. Die Aldosteronausscheidung steigt vom 2. bis zum 10.Schwangerschaftsmonat kontinuierlich an (46, 81, 89, 98, 100).

Die Einzelwerte der normalen Schwangerschaft liegen bei Stark zwischen 30γ und 160γ pro Tag (85); Koczorek fand Werte zwischen 16γ und 100γ (41), Bruine sogar über 200γ (16). Von anderen Autoren wurden ähnliche Werte angegeben (20, 49, 75, 78).

Es ergibt sich eine Steigerung der Aldosteronausscheidung in der Schwangerschaft um etwa das 10- bis 20-Fache gegenüber Nichtschwangeren (87, 89). Aldosteron wird dabei sowohl vermehrt gebildet als auch vermindert abgebaut. Stark stellte einen verminderten Abbau um etwa 3% fest und errechnete eine Sekretionsrate im Mittel von 729γ gegenüber 132γ im nichtschwangeren Zustand.

Van de Wiele bestimmte die Sekretionsrate und fand bei 3 Patientinnen im 3.Trimester 1210γ, 1040γ und 2250γ Aldosteron. Die normale Sekretionsrate lag bei ihm zwischen 100γ und 400γ pro Tag (103).

Trotz der außerordentlich hohen Aldosteronwerte in der normalen Gravidität ist die Natriumausscheidung normal (87). Gesunde schwangere Frauen retinieren nicht mehr Natrium als nichtschwangere Frauen (80). Eine Erklärung wäre in dem veränderten Aldosteronstoffwechsel während der Gravidität zu

suchen. Nach Jones et al. nehmen gegenüber Nichtschwangeren die konjugierten Formationen zu, die biologisch inaktiven, während die an Glucuronsäure gebundenen Metaboliten vermindert auftreten (40). Hinzu kommt, daß Oestrogene eine vermehrte Bindung des Aldosterons an Plasmaproteine bewirken (68). In der Schwangerschaft aber wird der Organismus von großen Mengen Oestrogenen überschwemmt (89).

In der graviditätsbedingten Aldosteronerhöhung sehen einige Autoren einen Anpassungsvorgang an das in der Schwangerschaft vermehrt gebildete Progesteron (35, 41, 50, 63). Da nach Landau Progesteron natriuretisch wirken soll, glaubt man, daß die Aldosteronerhöhung auftritt, um einen Natriumverlust des Organismus zu vermeiden (47).

Aber weder eine natriuretische Progesteronwirkung ließ sich immer nachweisen noch konnte der aldosteronerhöhende Effekt des Progesterons von allen Autoren bestätigt werden (35, 48, 88, 89, 90).

Auch die Möglichkeit eines Einflusses der Oestrogene auf die Aldosteronausscheidung in der Schwangerschaft wurde untersucht. Doch ließ sich keine Änderung der Aldosteronwerte nach Oestrogen-Zufuhr feststellen (35, 50, 89, 91).

Die pathologisch verlaufende Graviditat, von der leichten Praeeklampsie bis zur schwersten Gestoseform, den eklamptogenen Anfällen, zeigt nun stark erniedrigte Aldosteronwerte, die bis zu solchen nichtschwangerer Frauen absinken können (41, 44, 56, 75, 81, 86, 89, 102). Stark fand Werte zwischen 25γ und 72γ Aldosteron pro Tag, und es zeigte sich, daß die Höhe der Aldosteronausscheidung in einem umgekehrten Verhältnis zur Schwere der Erkrankung stand. Die Gestosen mit ihrer charakteristischen Symptomentrias, Hypertonie, Proteinurie und Oedemen, sind in ihrer Aetiologie bisher nicht eindeutig geklärt. Hier findet man hydropische Zustandsbilder, bei denen das Aldosteron offenbar nicht oder nicht wesentlich zur Oedembildung beiträgt.
Nach van de Wiele soll die Aldosteronerniedrigung in der pathologischen Schwangerschaft durch direkten Produktionsabfall und nicht durch veränderten Abbau oder Ausscheidung zustande kommen (103).

Bartolomei und Onnis untersuchten histochemisch Nebennieren an Eklampsie verstorbener Patientinnen und stellten eine deutlich verminderte Aktivität fest (6). Sie nehmen als Ursache der niedrigen Aldosteronausscheidung deshalb eine Unterfunktion der Nebennierenrinde bei diesem Krankheitsbild an. Antoni fand bei der Obduktion solcher Patientinnen völlig atrophische Nebennieren (1).

Die Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin ist bei den Gestosen im Vergleich zu normalen Schwangerschaften nicht deutlich verändert. Kcczorek fand leicht verminderte Werte für die Natriumausscheidung (41). Bei Stark waren die Werte für Natrium und Kalium bei den Gestosen gegenüber Nichtschwangeren und gesunden Schwangeren praktisch unverändert (86, 89).

Doch konnten bei Praeeklampsien mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen ein vergrößerter Natriumraum sowie erhöhte Werte für das austauschbare Natrium - als Ausdruck einer Natriumretention - gefunden werden (26, 30, 62, 64, 80).

FRAGESTELLUNG

Da von einigen Autoren das Progesteron als stimulierender Faktor für die Aldosteronsekretion in der Gravidität angenommen wird, jedoch nicht alle Befunde diese Annahme bestätigten und bekannt ist, daß der Natrium-Bestand des Organismus für die Regulation der Aldosteronsekretion von Bedeutung ist, sollten unsere Untersuchungen zur Klärung der Frage beitragen, inwieweit in der Schwangerschaft dem Natrium-Bestand des Organismus eine regulierende Rolle für die Aldosteronsekretion zukommt.

Untersuchungen über den Einfluß hoher Kochsalz-Gaben zeigten bei gesunden Schwangeren eine signifikante Abnahme der Aldosteronausscheidung (93). Die vorliegende Arbeit sollte diese Ergebnisse und damit die Annahme, daß der Natrium-Bestand des Organismus für die Höhe der Aldosteronausscheidung in der Gravidität verantwortlich ist, bestätigen.

Es wurde zu diesem Zwecke der Natrium-Bestand bei gesunden Schwangeren durch Gabe eines Salureticums vermindert und geprüft, ob die Aldosteronausscheidung entsprechend ansteigt.

MATERIAL UND METHODIK

Zur Untersuchung kamen 13 gesunde Schwangere im 6. bis 10.Schwangerschaftsmonat. Die Patientinnen erhielten eine Standardkost, deren Gehalt an NaCl jeweils zwischen 3 - 8 g/Tag lag.

Es wurde der 24-Stunden-Urin gesammelt und Aldosteron nach der Methode von Neher und Wettstein, sowie Natrium und Kalium flammenphotometrisch bestimmt. Je 196 Einzelbestimmungen von Aldosteron, Natrium und Kalium wurden durchgeführt.

Die tägliche Urinmenge, der Blutdruck und das Körpergewicht wurden tabellarisch festgehalten.
Der Versuch bestand in einer 5-tägigen Vorperiode, 7- bzw. 10-tagigen Hauptperiode und einer 2-tägigen Nachperiode. Während der Hauptperiode wurde den Patientinnen täglich je 20 mg Lasix verabfolgt. Die zunächst für 7 Tage, um die Patientinnen nicht unnötig mit dem Medikament zu belasten, festgelegte Hauptperiode (6 Patientinnen), schien uns dann auf Grund der Ergebnisse und bei der schon niedrigen Dosierung etwas zu knapp, und wir verlängerten die Versuchsperiode, um die Befunde deutlicher zu machen, um 3 Tage (7 Patientinnen). In Fall 7 konnte der Versuch nicht beendet werden, da die Geburt vorzeitig einsetzte.

Das Medikament wurde in allen Fällen ohne Nebenreaktion vertragen.

Methode der Aldosteronbestimmung (77)

Der 24-Stunden-Sammelurin wird gemessen:
maximal 1000 ml mit konzentrierter HCl auf pH 1,5 angesäuert und für 24 Stunden bei 20°C zur Hydrolyse stehen gelassen. Danach erfolgt die Extraktion des Urins mit Chloroform im Volumenverhältnis 5 : 1. Sie wird im Scheidetrichter mit Rührer vorgenommen und erfolgt 4-mal für 20 Minuten. Die 4 Chloroformphasen werden vereinigt, der Urin verworfen und die trüben Mittelschichten gemeinsam 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Die überstehende klare Chloroformphase wird zu den anderen gegeben. Die Reinigung der vereinigten Chloroformlösung erfolgt 1-mal mit n/10 NaOH und 3-mal mit Aqua dest. im Volumenverhältnis 25 : 1. Die Rückstände werden mit etwas Chloroform ausgewaschen. Zur Trocknung wird die gereinigte Chloroformlösung mit wasserfreiem Natriumsulfat versetzt, bis die Lösung völlig klar ist. Danach wird filtriert und im Wasserbad bei 50° C das Chloroform im Vakuum abdestilliert.

Der eingedampfte Extrakt wird in Aceton gelöst, über kleine Wattefilter quantitativ in ausgewogene Gläschen filtriert und im Wasserbad bei 60°C unter Einleitung von Stickstoff eingedampft.
Der so gewonnene Extrakt wird gewogen und papierchromatographisch aufgetrennt.

Die erste Papierchromatographie nach Zaffaroni dient zur Trennung des Hydrocortisons (Cortisol) von Aldosteron und Cortison.

Whatman-Papier Nr. 1 wird mit einer 30%igen Formamid-Aceton-Lösung imprägniert. Der Extrakt wird in ca. 0,05 ml Methanol-Chloroform (1:1) gelöst und mit einer Mikropipette in gleichmäßiger Linie auf die vorbehandelten Blätter aufgetragen. Das Glas muß mehrere Male mit ca. 0,1 ml Lösungsmittel nachgespült werden.

Pro Papier rechnet man bis maximal 36 mg Extrakt, bei einem höheren Gewicht wird die Lösung auf 2 oder mehr Blätter verteilt.

Auf die am Rande des Papiers ausgeschnittenen Teststreifen trägt man 30 γ Cortison und 30 γ Cortisol auf; außerdem zur besseren Beurteilung der Laufgeschwindigkeit einen Tropfen Sudan III-Farblösung unterhalb der Testsubstanzen.

Die Blätter werden sofort in Chromatographietröge, die formamidgesättigtes Chloroform als Lösungsmittelsystem enthalten, gehängt und für 2-3 Stunden bei konstanter Raumtemperatur von 29°C darin belassen. Nach dieser Zeit erreicht das Lösungsmittel den unteren Papierrand. Die Chromatogramme werden herausgenommen und am UV-Schirm die Aldosteronbande anhand der Testsubstanzen - Aldosteron läuft in diesem System mit der gleichen Wanderungsgeschwindigkeit wie Cortison - angezeichnet.

Danach werden die Papiere für 3 Stunden bei 35°C im Trockenschrank getrocknet und dann die Banden ausgeschnitten.

Die Elution der Streifen erfolgt mit 20%igem Methanol; jeder Streifen wird 2-mal für 20 Minuten mit Methanol berieselt.

Das Eluat wird im Wasserbad bei 70°C am Hochvakuum bis zur vollkommenen Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton aufgenommen, durch Wattefilterchen in Schliffgläschen filtriert und im Wasserbad bei 50°C unter Zuleitung von Stickstoff eingedampft. Der Rückstand wird nochmals in Aceton gelöst und in ein genau tariertes Schliffgläschen überspült. Die Lösung dampft wiederum unter Zufuhr von Stickstoff bei 50°C ein. Nun sind alle

flüchtigen Bestandteile und restliches Formamid von der Chromatographie entfernt. Das Gläschen wird gewogen und gut verschlossen.

Die Extrakte wiegen nun etwa 1 - 4 mg.

Es schließt sich die Abtrennung und Bestimmung von Aldosteron durch die zweite Papierchromatographie nach Bush an (19).

Die erhaltenen Extrakte werden in Methanol-Chloroform (1:1) gelöst und auf dem Papier (Whatman Nr. 1) jeweils 100, 500 bzw. 1000 γ aufgetragen. Zur quantitativen Bestimmung trägt man auf Parallelstreifen entsprechend Testsubstanz von Aldosteron auf.

Die Papiere werden für etwa 8 Stunden zum Equilibrieren in einen Chromatographietank mit dem Lösungsmittelsystem Toluol-Essigester-Methanol-Wasser = 45:5:25:25 gehängt. In diesem System hat Aldosteron die gleiche Laufgeschwindigkeit wie Cortisol, das im ersten Chromatogramm entfernt wurde, und kann nun von Cortison getrennt werden. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgt durch zwei kombinierte Farbreaktionen: die Blautetrazolium-Reaktion und die Natronlaugenfluoreszenz. Die erstere zeigt die α-Ketol-Seitenkette, die zweite die Δ 4-3-Keton-Gruppierung des Aldosterons an.

Blautetrazolium-Reaktion:
Die Streifen werden durch eine alkalische Blautetrazoliumlösung gezogen. Die reduzierenden Verbindungen des Aldosterons stellen sich als blaue bis blauviolette Flecke dar. Sie werden semiquantitativ anhand der mitgelaufenen Testsubstanzen ausgewertet.

Natronlaugen-Fluoreszenz:
Nach der Blautetrazolium-Reaktion werden die Streifen für 30 Minuten bei 120°C im Trockenschrank erhitzt, und danach die Natronlaugenfluoreszenz bei einer Wellenlänge von 360 mμ unter dem UV-Schirm beurteilt.

Aus den durch Natronlaugen-Fluoreszenz und Blautetrazolium-Reaktion gefundenen Werten wurde ein mittlerer Aldosteronwert gebildet und dieser bei Urinmengen über 1000 ml auf den 24-Stunden-Urin umgerechnet.

Die mit dieser Methode erreichte Nachweisgrenze liegt bei 0,5 γ Aldosteron. Die Fehlerbreite beträgt ca. 25% bei weniger als 10 γ Aldosteron pro 24 Stunden und ca. 15% bei mehr als 10 γ Aldosteron pro 24 Stunden (77).

Die quantitative Natrium- und Kaliumbestimmung im Urin erfolgte mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" (38). Für die Natriumbestim-

mung wird 1,0 ml des gut gemischten 24-Stunden-Urins im Verhältnis 1:200 mit Aqua dest. verdünnt.

Für die Bestimmung von Kalium wird eine Verdünnung im Verhältnis 1:20 hergestellt.

Mit Hilfe einer Standardlösung, die Natrium bzw. Kalium in bestimmter Menge enthält, wird die Eichung des Gerätes vorgenommen. Nach Betätigen des Elementwahlschalters, der die entsprechenden Filter einstellt (für Natrium 589 mμ bzw. Kalium 769 mμ), werden die Werte direkt abgelesen.

Statistische Methodik

Für die einzelnen Versuchstage wurde der Durchschnittswerte : $\bar{x}$ und die Standardabweichung des Mittelwertes: $s_{\bar{x}}$ errechnet.

Folgende Formeln liegen der Berechnung zugrunde:

Durchschnittswert der Einzelwerte:

n = Zahl der Fälle pro Tag

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$

Varianz der Einzelwerte:

$$s_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Standardabweichung der Einzelwerte:

$$s_x = \sqrt{s^2}$$

Standardabweichung des Mittelwertes:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

Zur Prüfung, ob zwischen den einzelnen Untersuchungsperioden und der Vorperiode wesentliche, d.h. über den Zufall hinausgehende Unterschiede vorhanden waren, wurden aus den verschiedenen Tageseinzelwerten der zu vergleichenden Zeitabschnitte Durchschnittswerte für jeden Fall errechnet. Diese Durchschnittswerte stellen die eigentlichen Vergleichswerte dar. Sie wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben (= paarweiser Vergleich) untersucht. Dabei kamen folgende Formeln zur Anwendung:

Durchschnittswerte der Differenzen (d_i) zwischen den Vergleichswerten (= Mittelwert der $\pm$ Aberration):

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^{n} d_i}{n}$$

n = Zahl der Differenzen zwischen den Vergleichswerten
d_i = einzelne Differenz = $\pm$ Aberration

Varianz:

$$s_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} (d_i - \bar{d})}{n - 1} = \frac{\sum_{i=1}^{n} d_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n} d_i\right)^2}{n}}{n - 1}$$

Standardabweichung:

$$s_d = \sqrt{s_d^2}$$

Standardabweichung des Mittelwertes:

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}} \qquad t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$$

i

Freiheitsgrade = n-1

Wir betrachten ein Ergebnis als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5% beträgt.

$P \leq 0{,}05 = 5\%$

P wird abgelesen aus Geigytabellen in Abhängigkeit von Freiheitsgraden.

ERGEBNISSE

In den Tabellen 1 - 4 sind die 24-Stunden-Werte für Urin-, Aldosteron-, sowie Natrium- und Kaliumausscheidung aufgezeichnet.

Um eine möglichst große Zahl von Werten zur Signifikanzprüfung zu erhalten, wurden alle Werte der Vorperiode (I) zusammengefaßt und den Tagen 1 - 3 (II), 4 - 7 (III), 8 - 10 (IV) der Versuchsperiode, sowie den Werten der Nachperiode (V) gegenübergestellt.

Von allen Versuchsgruppen wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung des Mittelwertes berechnet.

Der Mittelwert der Aldosteronausscheidung der Vorperiode lag - entsprechend den erhöhten Werten in der normalen Schwangerschaft - bei 77,0 γ pro Tag.

Nach Gabe von Lasix stieg die Aldosteronausscheidung bis zu einem Mittelwert von 145,7 γ Aldosteron pro Tag an. Es zeigte sich in allen 3 Untergruppen der Hauptperiode ein signifikanter Unterschied zu den Werten der Vorperiode. Am eindrucksvollsten waren die Ergebnisse vom 5. bis 10. Tag der Versuchsperiode.

In der Nachperiode näherten sich die Werte der Aldosteronausscheidung wieder denen der Vorperiode. Der errechnete Mittelwert betrug hier 91,6 γ Aldosteron pro Tag.

Die Natriumausscheidung zeigte nach Lasix - entsprechend der Wirkung des Medikamentes - höhere Werte als in der Vorperiode. Eine Signifikanz ließ sich jedoch nicht nachweisen; wohl als Folge der niedrigen Dosierung des Saluretikums. Im Gegensatz zum Aldosteron gingen die Werte für die Natriumausscheidung mit zunehmender Versuchsdauer zurück. In der Nachperiode lagen die Ausscheidungswerte für Natrium niedriger als in der Vorperiode.

Die Werte für Kalium stiegen in den ersten Tagen der Versuchsperiode auf signifikante Größen an.

Die Urinausscheidung zeigte in der gesamten Versuchsperiode signifikant höhere Werte als in der Vorperiode. Zwischen dem 4. und 7. Tag erreichte die Diurese ihren Höhepunkt.

Der Blutdruck blieb - im Rahmen seiner täglichen Schwankungsbreiten - unverändert.

Die Gewichtskurve der einzelnen Patientinnen zeigte nach Lasix-Gabe zunächst einen kleinen Abfall, dann aber - wie in der Schwangerschaft nicht anders zu erwarten - wieder einen Anstieg.

Für jede Patientin wurden alle Einzelwerte und Befunde in Synopsen graphisch dargestellt.

DISKUSSION

Die Ergebnisse stimmen mit den an gesunden Nichtschwangeren erhobenen Befunden über einen Aldosteronanstieg nach Einfluß von Diuretica überein (24, 25, 95, 96). In Zusammenhang mit den Befunden von Stark und Ehrlich über einen Abfall der Aldosteronausscheidung bei gesunden Schwangeren nach hohen Kochsalzgaben machen die Untersuchungen deutlich, daß die Höhe der Aldosteronausscheidung auch in der Schwangerschaft von dem jeweiligen Natrium-Bestand des Körpers abhängt (32, 93). Daß nicht der Verlust an Körperwasser von ausschlaggebender Bedeutung ist, zeigten von Cox et al. durchgeführte Versuche an Patienten mit Herzinsuffizienz, die zwar nach Diuretica Flüssigkeit ausschwemmten, jedoch keine Aldosteronerhöhung im Urin aufwiesen (24).

Kumar et al. konnten an Muskelbiopsien nachweisen, daß die hohe Aldosteronausscheidung in der normalen Gravidität mit einer Tendenz zu niedrigem intrazellulären Natrium-Gehalt einhergeht (46).

Es ist anzunehmen, daß durch den Mehrbedarf des Organismus an Natrium in der Schwangerschaft der intrazelluläre Natrium-Gehalt vermindert wird. Das aber stellt, wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, den Reiz dar für eine gesteigerte Aldosteronproduktion bzw. -ausscheidung.
Die vermehrte Aldosteronsekretion in der Schwangerschaft kann als eine Antwort auf den Natrium-Bedarf des Organismus für die Zellen der Frucht und Placenta, für die Amnionflüssigkeit und auch die hypertrophierenden mütterlichen Zellen, vor allem die des Myometriums, aufgefaßt werden. Möglicherweise entspricht dem die Tatsache, daß man bei schwangeren Patientinnen mit Diabetes mellitus eine höhere Aldosteronausscheidung fand als bei normalen (81). Die Kinder solcher Frauen zeigen Riesenwuchs, und häufig findet man bei diesen Patientinnen eine Vermehrung des Fruchtwassers, also dürfte es sich durchaus um einen Mehrbedarf an Natrium handeln.

Doch der gesteigerten Aldosteronproduktion entspricht offenbar keine erhöhte Hormonaktivität, denn es sind die inaktiven Formationen, die in größerer Menge gefunden wurden (40).

Auch zeigte sich, daß adrenalektomierte Frauen oder solche mit einem Morbus

Tabelle 1

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron
(angegeben in γ /d)

Nr.	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode	
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	48	45	41	41	47	127	132	127	51	134	118	75	--	--	--	103	45
2	44	40	48	77	--	49	36	47	172	151	169	108	--	--	--	153	66
3	23	18	28	41	74	52	89	160	126	29	--	68	--	--	--	29	54
4	20	20	17	7	17	19	33	24	74	--	30	38	--	--	--	27	6
5	17	10	26	13	29	106	45	81	29	83	--	100	---	--	--	33	14
6	36	18	90	120	92	67	54	119	218	190	38	144	--	--	--	88	21
7	30	40	64	126	127	112	113	175	208	94	175	72	160	145	--	--	--
8	180	132	140	198	--	195	186	154	104	264	154	323	132	152	118	386	95
9	72	35	68	93	87	129	98	116	126	30	84	154	108	179	130	68	52
10	60	50	96	128	135	105	209	110	115	70	111	98	234	152	138	180	43
11	75	81	144	168	136	132	112	97	156	255	238	--	109	164	68	180	116
12	60	34	85	120	67	179	173	96	92	90	100	102	87	87	146	78	95
13	86	199	190	144	253	144	286	142	131	236	223	210	201	179	224	164	103
$\bar{x}$	58	56	80	98	97	109	121	111	123	136	131	133	147	151	137	124	59
$s_{\bar{x}}$	12	15	15	16	20	14	21	13	16	24	21	23	20	12	21	29	11
			I				II			III				IV		V	
$\Sigma \bar{M}$	77,0					113,6			130,4				145,7			91,6	
$\bar{d}$						35,9			50,6				35,8			13,5	
$s_{\bar{d}}$						8,7			7,1				16,1			9,3	
P						0,001			0,001				0,05			0,2	

Tabelle 2

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Natrium
(angegeben in mval/d)

Nr.	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode	
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	153	148	137	155	128	271	198	236	208	285	196	198	--	--	--	166	204
2	121	49	130	224	--	220	275	185	204	308	263	224	--	--	--	[illegible]	131
3	64	88	106	94	146	63	160	154	160	82	151	99	--	--	--	96	94
4	202	187	228	219	229	220	193	89	108	--	122	220	--	--	--	113	113
5	99	113	131	150	115	204	88	114	133	137	108	140	--	--	--	[illegible]	197
6	165	155	84	139	123	183	107	110	157	117	111	97	--	--	--	[illegible]	151
7	148	179	146	143	174	157	134	171	175	[illegible]	[illegible]	239	[illegible]	173	--	--	--
8	171	174	121	138	--	182	169	161	133	137	145	171	[illegible]	[illegible]	141	[illegible]	[illegible]
9	73	55	71	79	109	122	96	120	125	98	151	260	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	81
10	99	103	126	118	120	143	137	161	117	107	151	148	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	104
11	171	100	122	141	110	134	124	186	139	183	140	--	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
12	54	198	207	[illegible]	113	135	175	[illegible]	[illegible]	60	135	[illegible]	[illegible]	153	[illegible]	[illegible]	117
13	97	172	113	127	148	124	[illegible]	151	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	115	[illegible]	111
$\bar{x}$	132	132	133	150	[illegible]	166	156	148	133	145	159	155	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
$s_{\bar{x}}$	12	14	12	12	11	15	14	12	12	23	13	14	1	[illegible]	12	13	[illegible]
	I					II			III				IV			V	
ΣM	137					157			[illegible]				1			1	
$\bar{d}$						[illegible],2			1 ,				[illegible],[illegible]			[illegible] ,	
$s_{\bar{d}}$						11,3			14,7				[illegible],[illegible]			10,4	
P						0,10			0,30				[illegible],[illegible]			[illegible],[illegible]	

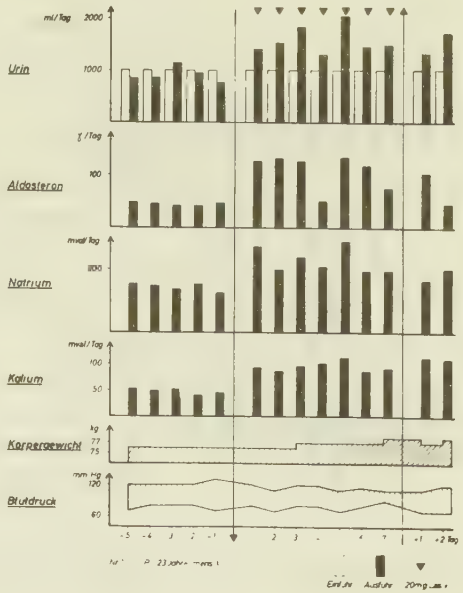
Tabelle 3 Der Einfluss von Saluretica auf die Ausscheidung von Kalium (angegeben in mval/d)

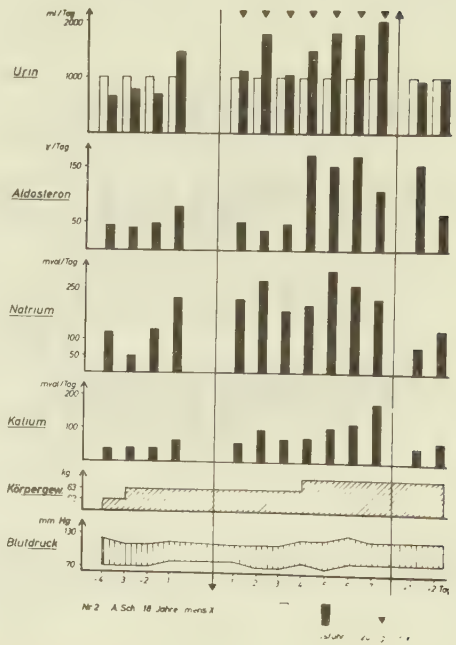
Nr.	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode	
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	53	48	51	40	45	93	87	97	102	113	87	92	--	--	--	118	110
2	35	41	39	64	--	58	97	69	73	104	118	176	--	--	--	46	63
3	27	27	55	60	83	47	89	98	76	59	86	70	--	--	--	76	63
4	62	43	44	55	49	38	48	33	50	--	48	63	--	--	--	53	28
5	42	34	53	54	50	71	55	58	68	70	52	59	--	--	--	35	64
6	43	45	39	68	72	73	66	54	76	74	77	74	--	--	--	87	83
7	42	57	53	49	69	71	60	74	76	84	63	66	65	62	--	--	--
8	52	58	47	47	--	60	62	71	51	51	45	66	44	69	55	90	69
9	45	35	32	39	58	46	45	58	50	41	50	75	51	34	26	15	38
10	44	66	62	59	56	69	76	71	77	48	87	71	69	49	47	43	41
11	37	23	43	53	52	52	55	74	66	76	52	--	49	57	57	39	52
12	40	49	58	88	68	65	78	76	45	32	48	36	56	44	58	65	57
13	42	85	53	61	64	79	87	80	60	72	84	74	75	82	79	56	86
$\bar{x}$	43	47	48	57	61	63	70	70	67	69	69	77	58	57	55	60	63
$s_{\bar{x}}$	2	5	2	4	4	4	5	5	4	7	6	10	4	6	7	8	7
	I					II			III				IV			V	
$\Sigma \bar{M}$	51					65			70				57			62	
$\bar{d}$						16,8			19,1				4,4			11,3	
$s_{\bar{d}}$						3,6			6,4				3,8			6,7	
P						0,001			0,001				0,30			0,10	

Tabelle 4 Der Einfluss von Saluretica auf die Urinausscheidung (angegeben in ml/d)

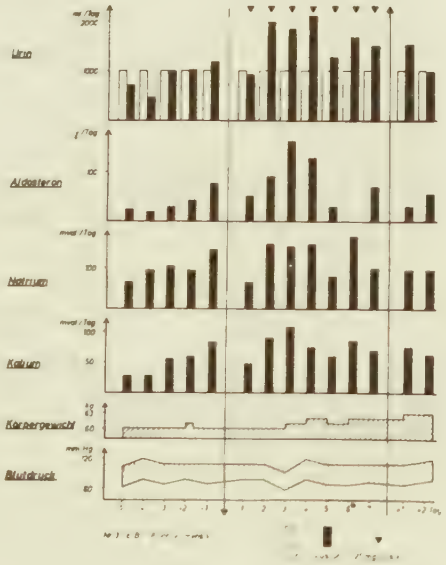
	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode	
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	850	860	1140	950	770	1410	1520	1820	1300	2030	1450	1480	--	--	--	1320	1710
2	650	780	690	1450	--	1120	1780	1050	1480	1800	1770	2000	--	--	--	930	1000
3	710	470	1000	1020	1180	930	1980	1840	2100	1270	1670	1500	--	--	--	1520	980
4	1120	1000	1050	1090	1570	1710	1450	850	940	--	1130	1670	--	--	--	830	610
5	970	460	640	870	580	1910	730	850	790	820	680	790	--	--	--	530	1270
6	650	580	480	910	810	1150	890	1060	1360	1240	1010	1000	--	--	--	1090	890
7	730	750	580	590	710	1040	710	950	1220	1070	1190	1530	1140	1020	--	--	--
8	820	760	660	700	--	940	1060	1070	900	930	1000	1320	870	1340	1030	1650	950
9	570	430	660	890	720	1080	720	840	1140	940	1120	1430	950	570	660	430	620
10	480	670	700	620	940	700	1070	1080	780	530	1030	900	970	640	560	490	500
11	830	510	600	760	830	930	930	1260	940	1350	1000	--	1070	1020	970	700	970
12	800	1030	970	1250	900	1020	1400	840	750	650	1040	1040	1300	1310	1490	930	950
13	730	1080	930	840	1130	940	1320	1430	1140	1020	1280	1130	1030	1050	1270	850	1220
$\bar{x}$	762	722	779	919	922	1145	1197	1149	1142	1138	1182	1318	1047	989	997	939	973
$s_{\bar{x}}$	46	63	59	68	84	94	115	97	103	127	83	103	54	115	144	114	95
	I					II			III				IV			V	
$\Sigma \bar{M}$	818					1163			1193				1012			956	
$\bar{d}$						345,9			375,5				245,3			127,7	
$s_{\bar{d}}$						49,9			82,4				57,7			88,6	
P						0,001			0,001				0,01			0,20	

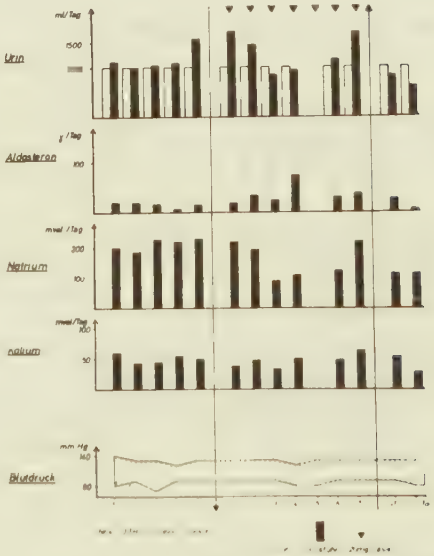
Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron und Elektrolyten in der normalen Gravidität



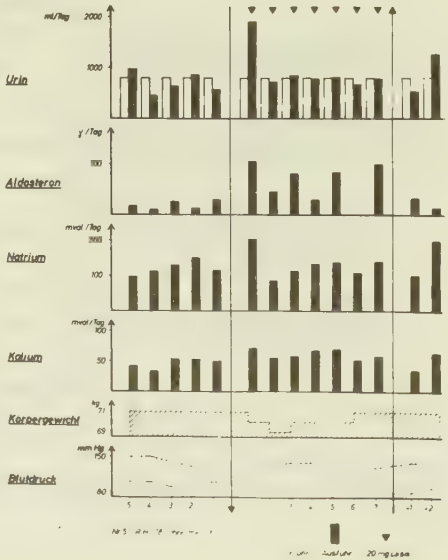


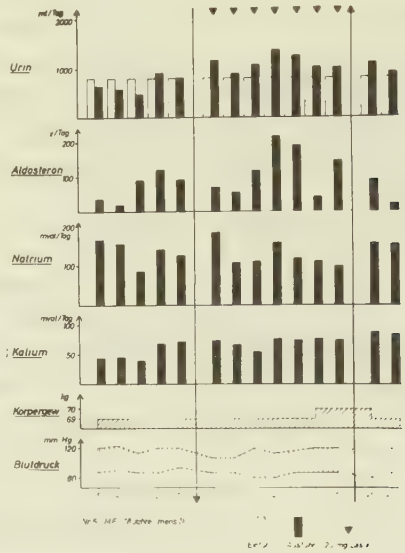
Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron und Elektrolyten in der normalen Gravidität



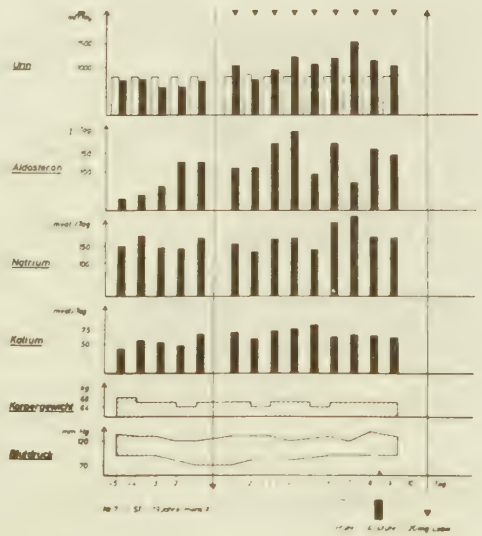


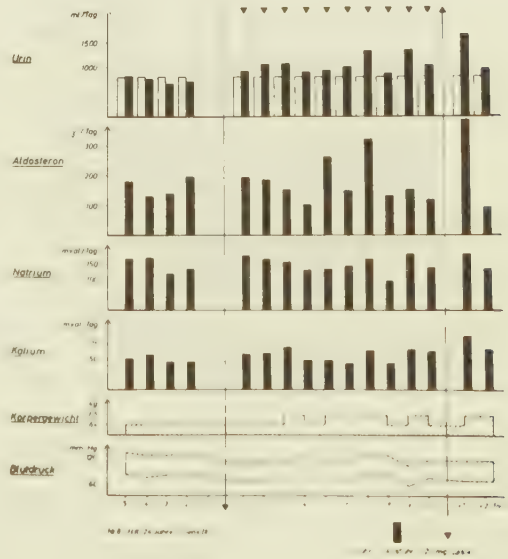
Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron und Elektrolyten in der normalen Gravidität



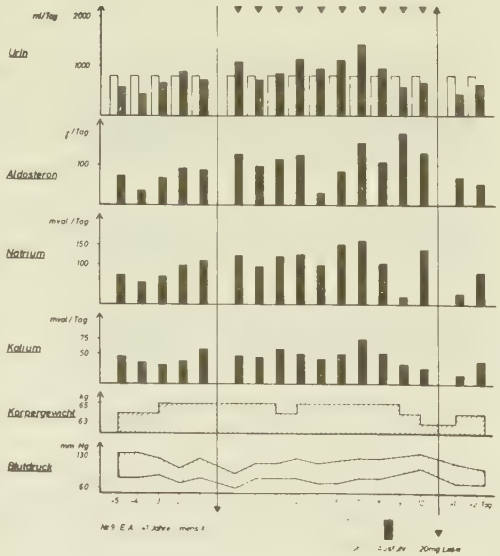


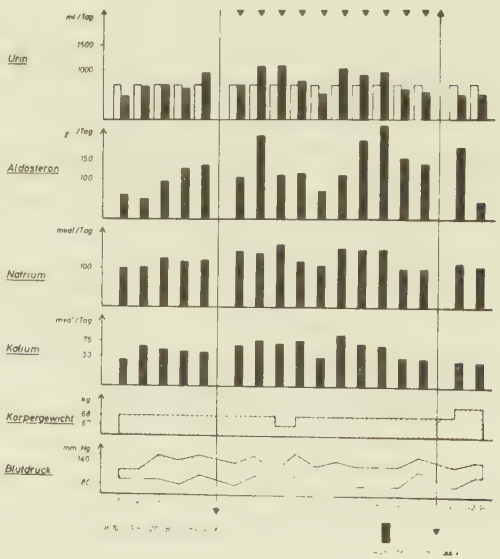
Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron und Elektrolyten in der normalen Gravidität



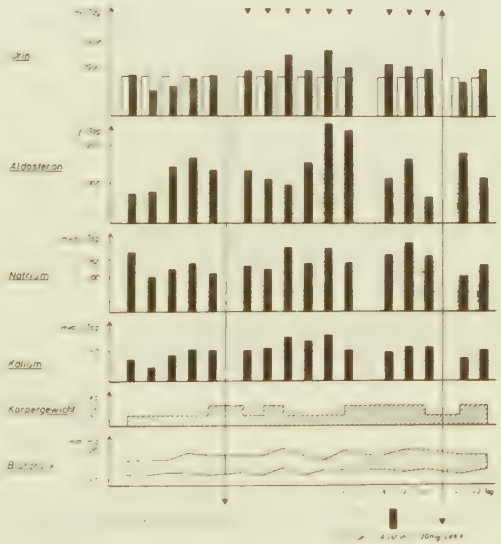


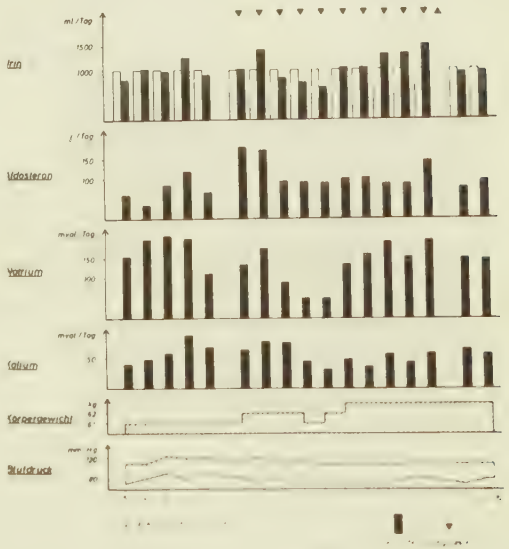
Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron und Elektrolyten in der normalen Gravidität



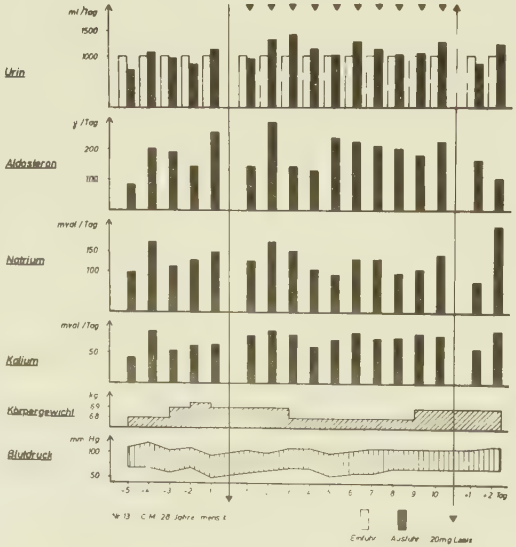


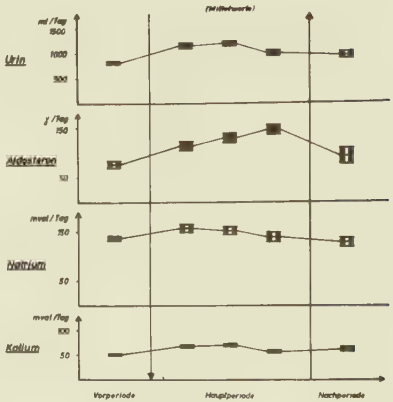
Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron und Elektrolyten in der normalen Gravidität





Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron und Elektrolyten in der normalen Gravidität





Addison, also bei keiner oder sehr geringer Aldosteronproduktion, in der Lage sind - ohne Erhöhung der Substitutionstherapie -, eine komplikationslose Schwangerschaft durchzumachen und gesunde Kinder zur Welt zu bringen (49). Auf Grund dieser Befunde hat man angenommen, daß die erhöhte Aldosteronproduktion in der normalen Gravidität keinem augenscheinlichen Zweck dient.

Bemerkenswerterweise war in unseren Versuchen mit zunehmender Aldosteronausscheidung eine leicht abfallende Natrium-Ausscheidung - wenn diese auch noch uber den Werten der Vorperiode lag - festzustellen. Ob dem Aldosteron nun in der Schwangerschaft doch eine mäßig natriumretinierende Wirkung zufällt, läßt sich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht aussagen. Wenn auch die physiologische Bedeutung der Aldosteronerhöhung nicht geklärt ist, als eine Ursache wäre die Veränderung des Na/K-Quotienten aufzufassen.

Möglicherweise wird durch den ansteigenden Bedarf des Organismus an Natrium im Laufe der Gravidität und einem daraus folgenden niederen intrazellulären Natrium-Gehalt ein ständiger Reiz auf die Zellen der Zona glomerulosa ausgeübt; der nicht unterbrochen wird, da das gebildete Aldosteron inaktiviert wird, was in einer Art Circulus vitiosus die Aldosteronsekretion bzw. -ausscheidung fortlaufend erhöht.

Brown konnte bei Schwangeren zum Teil erhöhte Plasma-Renin-Werte um etwa das 2-5-6-Fache gegenüber nichtschwangeren Frauen feststellen (15). Wenn das Renin-Angiotensin-System aber die Aldosteronsekretion beeinflußt, wäre das ein weiterer Faktor für die Aldosteronerhöhung in der Gravidität.

Auch der unspezifische Einfluß des ACTH auf die Aldosteronsekretion ist in der Schwangerschaft sicher größer als unter normalen Verhältnissen.

Es ist also unwahrscheinlich, daß das Progesteron allein für die Aldosteronerhöhung in der Gravidität verantwortlich ist, sicher ist es - neben den genannten - ein weiterer Faktor für diesen schwangerschaftsbedingten Aldosteronismus.

Wichtiger als die Ursache und Bedeutung der erhöhten Aldosteronwerte in der normalen Schwangerschaft sind jedoch die Fragen nach der Ätiologie der Gestosen. Gegenüber der normalen Schwangerschaft sind die Werte für den Natrium-Raum und das austauschbare Natrium, wie mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen festgestellt werden konnte, bei der Praeeklampsie und Eklampsie erhöht (22, 26, 64, 65, 80).

Kumar et al. fanden bei der Praeeklampsie mit der abfallenden Aldosteronausscheidung hohe intrazelluläre Natriumwerte (46).

Es handelt sich um eine Natriumretention, bei der der aldosteronotrope Effekt der Retention offenbar nicht von Bedeutung ist. Und die Unwirksamkeit der Aldosteron-Antagonisten in der Therapie der Gestose-Oedeme beweist, daß die Natrium-Retention vorwiegend oberhalb der distalen Tubuli erfolgt.

Histologische Untersuchungen der Nieren bei an Eklampsie verstorbenen Patientinnen zeigten ebenso wie Biopsie-Befunde bei Gestose-Kranken weitgehende anatomische Veränderungen. Es wurden vor allem die Glomeruli pathologisch verändert gefunden (34, 67, 97). Durch Clearance-Untersuchungen wurde bei den Gestosen ein erhöhter Gefäßwiderstand, eine verringerte Nierendurchblutung und ein vermindertes Glomerulumfiltrat gefunden (2, 33, 34).
Und die Größe des glomerulären Filtrates soll für die Reabsorption von Natrium in den Tubuli verantwortlich sein (79). Auch Friedberg fand in Zusammenhang mit der verminderten glomerulären Filtrationsrate eine vermehrte tubuläre Retention von Natrium (33). Da schon normaler weise 7/8 der Natrium-Rückresorption auf den proximalen Abschnitt des Nephron entfallen (44), wird verständlich, daß dieser Mechanismus allein eine maximale Natriumretention zur Folge haben kann. Der Natrium-Bestand des Organismus aber ist, wie die eigenen Untersuchungen zeigen, für die Ausscheidung von Aldosteron von Bedeutung. Stark und Ehrlich gelang es, durch hohe Kochsalz-Gaben die Aldosteronausscheidung signifikant zu verringern (32, 93). Demnach ist der hohe Natrium-Bestand bei den Gestosen die Ursache der erniedrigten Aldosteron-Werte. Nach den Kochsalzbelastungsversuchen traten bei den gesunden Schwangeren nie Zeichen einer Praeeklampsie auf. Andererseits wurden bei adrenalektomierten, aber substituierten Frauen Praeeklampsien beobachtet (12, 29, 72). Offenbar sind die Hormone der Nebenniere für eine normale Schwangerschaft ebensowenig notwendig wie sie für die Entwicklung einer Gestose verantwortlich zu machen sind. Daß aber die Natrium-Überladung des Organismus nicht primär für die Entstehung der Gestosen verantwortlich ist, zeigen die genannten Untersuchungen ebenso wie die Tatsache, daß bei leichten Praeeklampsien nach NaCl-Gabe keine Verschlechterung des klinischen Zustandsbildes auftrat (14, 66, 82, 107).

Neue Arbeiten von Berger zeigen nun die interessante Tatsache, daß bei künstlich erzeugter Ischämie an Kaninchenplacenta aus dem Blut der Tiere eine pressorische Substanz isoliert werden konnte (10, 11). Die Gegenwart der Nieren war für die Bildung der Pressor-Substanz nicht notwendig. Wenn diese isolierte Substanz gesunden Kaninchen in der letzten Schwangerschaftsphase infundiert wurde, entwickelten sie ein toxämie-ähnliches Bild. Besonders deutliche Auswirkungen der Pressor-Substanz wurden auf die Nieren- und

Genitalgefäße beobachtet. Einige Tiere zeigten Proteinurie, alle Flüssigkeitsretention.

Die Zustände, die beim Menschen eine Placenta-Ischämie verursachen könnten, wären nach Meinung der Autoren: erhöhte Spannung des Myometriums bei I-Para, Hydramnion, Gemini, große Kinder. Auch vasculäre Veränderungen bei älteren Frauen werden angeführt. Wenn man die Befunde auf den Menschen überträgt und wenn sie sich bestätigen sollten, läge direkt in der Placenta die Ursache der Gestosen.

Die Pressor-Substanz würde die Nierendurchblutung verringern und das eine Funktionsstörung der Niere mit ihren Folgen auslösen. Die resultierende Natriumretention wäre für den Abfall des Aldosteronspiegels verantwortlich.

Progesteron, das einige Autoren verantwortlich für die Aldosteronsekretion glauben, könnte aus diesem Funktionskreis ausgeschlossen sein; doch wären erniedrigte Progesteronwerte auch durch eine Placenta-Ischämie verursacht denkbar.
Ob sie aber für die Höhe der Aldosteronsekretion von wesentlicher Bedeutung sind, ist fraglich. Nach den dargelegten Befunden wäre allein die Natrium-Retention schon ausreichend, die Werte der Aldosteronsekretion zu bestimmen.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Aldosteron, sowie Natrium und Kalium wurde bei 13 gesunden Frauen im 6. bis 10.Schwangerschaftsmonat durch Verabreichung von täglich 20 mg Lasix geprüft. Einer 5-tägigen Vorperiode folgte die 7- bzw. 10-tägige Versuchs- und anschließend eine 2-tägige Nachperiode. Die Untersuchungen dienten zur Klärung der Frage, inwieweit der Natrium-Bestand des Organismus in der Schwangerschaft für die Höhe der Aldosteronsekretion- bzw. -ausscheidung von Bedeutung ist.

Nach Verabreichung des Salureticums trat eine vermehrte Natriumausscheidung und eine signifikant erhöhte Aldosteronausscheidung auf.

In Zusammenhang mit den Befunden von Stark und Ehrlich über eine signifikant verringerte Aldosteronausscheidung bei gesunden Schwangeren nach hohen Kochsalzgaben wird auf den maßgeblichen Einfluß des Natrium-Gehaltes des Organismus für die Höhe der Aldosteronausscheidung in der Schwangerschaft hingewiesen.

Die von einigen Autoren angenommene entscheidende Rolle des Progesterons für die Aldosteronausscheidung in der Schwangerschaft wird anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse und nach Sichtung entsprechender Literaturangaben kritisiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Antoni, A.R.:
"Eurayo de interpretación etiopathogénica de la gestosis".
J.méd. (Buenos Aires) 8, 447 (1953),
Ber.Gyn. 52, 106.

2. Assali,N.S., S.A.Kaplan, S.J.Fomon and R.A.Douglass, jr.:
"Renal function studies in toxemia of pregnancy. Excretion of solutes and renal hemodynamics during osmotic diuresis in hydropenic".
J.Clin.Invest. 32, 44 (1953).

3. August,J.Th., D.H.Nelson and G.W.Thorn:
"Response of normal subjects to large amounts of aldosterone".
J.Clin.Invest. 37, 1549 (1958) - Ber.Gyn. 213, 300.

4. Ayres,P.J., O.Garrod, S.A.Simpson and J.F.Tait:
"A method for the determination of aldosterone, cortisol and corticosterone in biological extracts particularly applied to human urine".
Biochem.J. 65, 639 (1957).

5. Bargmann,W.:
"Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen".
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1956.

6. Bartolomei,G. e A.Onnis:
"Il corticosurrence nelle tossicoti gravidiche. (Quadri istomorfologici et istochimici)".
Attual.Ostet.Ginec. 1, 63 (1955) - Ber.Gyn. 60, 343.

7. Bartter,F.C., G.W.Liddle, L.E.Duncan,jr., J.K.Barber and C.Delea:
"The regulation of aldosterone secretion in man: The role of volume".
J.Clin.Invest. 35, 1306 (1956).

8. Bartter,F.C. and D.S.Gann:
"On the hemodynamic regulation of the secretion of aldosterone".
Circulation 21, 1016 (1960).

9. Baulieu,E.E., M.Vignan, H.Bricaire, M.F.Jayle:
"Lack of plasma cortisol and urinary aldosterone in a pregnant woman with Addison's disease".
J.Clin.Endocrin. 17, 1478 (1957).

10. Berger, M. and D.Cavanagh:
"Toxemia of pregnancy. The hypertensive effect of acute experimental ischemia".
Amer.J.Obstet.Gynec. 87. 3:293 (1963).

11. Berger, M. and R.J.Boucek:
"Irreversible uterine and renal changes induced by placental ischemia (rabbit)".
Amer.J.Obstet.Gynec. 89, 2:230 (1964).

12. Bergmann,P., H.Ekman, B.Hakausson and B.Sjögren:
"Adrenalectomy during pregnancy with the appearance of pre-eclampsia at term in a case of Cushing's syndrome".
Acta endocrin. (Kbh.) 35, 293 (1960).

13. Berliner,D.L., J.E.Jones and H.A.Salhanick:
"The isolation of adrenal-like steroid from the human placenta".
J.Biol.Chem. 223, 1043 (1956).

14. Bower, D.:
"The influence of dietary salt intake on pre-eclampsia".
J.Obstet.Gynaec.Brit.Commonwealth 71, 123 (1964).

15. Brown,J.J., D.L.Davies, P.B.Doak, A.F.Lever and J.I.S.Robertson:
"Plasma-renin in normal pregnancy".
Lancet II, 900 (1963).

16. Bruine, L.A. de:
"Aldosteronausscheidung und eklamptogene Toxikose".
Med.T.Verlosk. 80, 381 (1960) - Ber.Gyn. 75, 201.

17. Buchborn,E., Kh.R.Koczorek und H.P.Wolff:
"Aldosteronausscheidung und tubuläre Nierenfunktion".
Klin.Wschr. 35, 452 (1957).

18. Buchborn, E., Kh.R.Koczorek und H.P.Wolff:
"Aldosteron, Glomerulusfiltrat und Natriumretention".
Klin.Wschr. 37, 71 (1959).

19. Bush, J.E.:
"Chromatographische Trennung unter Verwendung des B-5-Systems".
Biochem.J. 50, 370 (1952).

20. Cassano, F., L.Ciampalini, A.Jacobelle e R.Nuzzi:
"Alcuni silievi interno alla escrezione urinaria di aldosterone nel corso della gravidanza normale."
Ann.Ostet.Ginec. 82, 801 (1960) - Ber.Gyn. 73, 83.

21. Casey, J.H., E.Y.Bickel and B.Zimmermann:
"The pattern and significance of aldosterone excretion by the post-operative surgical patient".
Gynec.a.Obstetr. 105, 179 (1957).

22. Chesley, L.C., C.Valenti and L.Vichanco:
"Alterations in body fluid compartments and exchangeable sodium in the early puerperium".
Am.J.Obstetr.a.Gynecol. 77, 1054 (1959).

23. Conn, J.W.:
"Presidential address: Painting background; primary aldosteronism, new clinical syndrome".
J.Lab.Clin.Med. 45, 3 (1955).

24. Cox, J.R., B.Singer and D.Verel:
"The relationship between urinary aldosterone, plasma volume, extra-cellular fluid volume and total body water".
Clin.Sci. 18, 569 (1959).

25. Crabbé, J., E.J.Ross and G.W.Thorn:
"The significance of the secretion of aldosterone during dietary sodium deprivation in normal subjects".
J.Clin.Endocrin. 18, 1159 (1958).

26. Davey, D.A., O'Sullivan, W.J., J.C.McClure Brown:
"Total exchangeable sodium in normal pregnancy and in pre-eclampsia".
Lancet I/1961, 519.

27. Davis, J.O.:
"Mechanisms regulating the secretion and metabolism of aldosterone in experimental secondary hyper-aldosteronism".
Recent Progr.Hormone Res. 17, 293 (1961).

28. Davis, J.O., J.Urquhart, and J.T.Higgins:
"The effects of alteration of Plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion".
J.Clin.Invest. 42, 597 (1963).

29. Dellepiane, G. et C. Andreoli:
"Grossesse chez les femmes surrénalectomisées pour maladie de Cushing".
Gynec. prat. 12, 231 (1961).

30. Dieckmann, W.J. and R. Pottinger:
"Total exchangeable sodium and space in normal and pre-eclamptic patients determined with sodium ^{22}".
Am.J.Obstetr. 74, 816 (1957) - Ber.Gyn. 65, 70.

31. Duncan, L.E. jr., G.W. Liddle, F.C. Bartter and K. Buck:
"The effect of changes in body sodium on extracellular fluid volume and aldosterone and sodium excretion by normal and edematous men".
J.Clin.Invest. 35, 1299 (1956).

32. Ehrlich, E.N., M. Laves, K. Lugibihl, R. Landau:
"Progesterone-aldosterone interrelationships in pregnancy".
J. of Lab. and Clin. Med. 59, 588 (1962).

33. Friedberg, V.:
"Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes in der Schwangerschaft".
Anaesthesist 10, 334 (1961).

34. Friedberg, V.:
"Die Nierenfunktion in der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen".
Geburtsh. u. Frauenheilk. 21, 333 (1961).

35. Gornall, A.G., M.E. Robertson and A.C. Laidlaw:
"The influence of estrogen and progesterone on urinary sodium and aldosterone excretion".
Acta endocrin. 35, 157 (1960).

36. Gross, F.:
"Die Steuerung der Aldosteronsekretion".
Schweiz. med. Wschr. 89, 1 (1959).

37. Grundy, H.M., S.A. Simpson, J.F. Tait and M. Woodford:
"Further studies on properties of highly active mineralocorticoid".
Acta endocrinol. 11, 199 (1952).

38. Herrmann, R.:
"Flammenphotometrie".
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

39. Johnson, B.B., A.H. Lieberman and P.J. Mulrow:
"Aldosterone excretion in normal subjects depleted of sodium and potassium".
J.Clin.Invest. 36, 757 (1957).

40. Jones, K.M., R.Lloyd-Jones, A.Riondel, J.F.Tait, S.A.Tait, R.D.Bulbrock and F.C.Greenwood:
"Aldosterone secretion and metabolism in normal men and women and in pregnancy".
Acta endocrinol. 30, 321 (1959).

41. Koczorek, Kh.R., H.P.Wolff und M.L.Beer:
"Über die Aldosteronausscheidung bei Schwangerschaften und bei Schwangerschaftstoxikosen".
Klin.Wschr. 35, 497 (1957).

42. Koczorek, Kh.R.:
"Die aldosteron-antagonistischen Spirolactone. Grundlagen ihrer Indikation und Anwendung".
Internist 2, 640 (1961) No.11.

43. Koczorek, Kh.R., M.v.Bubnoff und G.Riecker:
"Acidose und Aldosteron".
Klin.Wschr. 40, 113 (1962).

44. Koczorek, Kh.R.:
"Physiologie und Pathophysiologie der Aldosteronsekretion".
Kolloquium, Wien, Mai 1961.

45. Koczorek, Kh.R. und H.P.Wolff:
Verh.Dtsch.Ges.f.Innere Medizin 1962, S.321, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer.

46. Kumar, D., L.A.W.Feltham and A.G.Gornall:
"Aldosterone Excretion and tissue electrolytes in normal pregnancy and pre-eclampsia".
Lancet 541, 7072 (1959 I).

47. Landau, R.L. and K.Lugibihl:
"Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone".
J.Clin.Endocrin.a.Metabolism XVIII, 1237 (1958).

48. Landau, R.L., E.J.Plotz and K.Luigibihl:
"Effect of pregnancy on the metabolic influence of administered progesterone".
J.Clin.Endocrinol. 20, 1561 (1960).

49. Laidlaw, J.C., M.Cohen and A.G.Gornall:
"Studies on the origin of aldosterone during human pregnancy".
J.Clin.Endocrinol. 18, 222 (1958).

50. Laidlaw, J.C., J.L.Ruse and A.G.Gornall:
"The influence of estrogen and progesterone on aldosterone excretion".
J.Clin.Endocrin.a.Metabolism XXII, 161 (1962).

51. Laragh, J.H.:
"The role of the aldosterone in man".
Med.Assoc. 174 293 (1960).

52. Laragh, J.H.:
"Interrelationships between angiotensin, norepinephrine, epinephrine, aldosterone secretion, and electrolyte metabolism in man. Symposium".
Circulation 25, 203 (1962).

53. Liddle, G.W., F.C.Bartter, L.E.Duncan, J.K.Barber and C.B.Delea:
"Mechanism regulating aldosterone production in man".
J.Clin.Invest. 34, 949 (1955).

54. Little, B., O.W.Smith, A.G.Jesseman, H.A.Selekow, W.Van't Hoff, J.M.Eglin and T.D.Moore:
"Hypophysectomy during pregnancy in a patient with cancer of the breast: case report with hormone studies".
J.Clin.Endocrin. 18, 425 (1958).

55. Lommer, D., H.G.Steinacker, M.Köhler, G.Löffler, H.Liebau und H.P.Wolff:
"Versuche zur Biogenese der Corticosteroide".
Verh.XI.Sympos.Dtsch.Ges.Endokrinologie 1964, S.202.

56. Louros, N.C., K.Miras und L.Frangiadakis:
"Die Aldosteron- und Pregnandiol-Ausscheidung im Urin der normalen Schwangerschaft und der Toxikose".
Geburtsh.u.Frauenheilk. 20, 848 (1960).

57. Luetscher, J.A. and B.J.Axelrad:
"Sodium-retaining corticoid in the urine of normal children and adults and of patients with hypoadrenalism or hypopituitarism".
J.Clin.Endocrin. 14, 1086 (1954).

58. Luetscher, J.A. and B.B.Johnson:
"Observations on the sodium-retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema".
J.Clin.Invest. 33, 1441 (1954).

59. Luetscher, J.A., jr., and R.H.Curtis:
"Aldosterone: Observations on the regulation of sodium and potassium balance".
Ann.Int.Med.43, 658 (1955).

60. Mach, R.S. et A.F.Muller:
"Aldostérone et oedèmes".
Press.méd. 69, 2117 (1961).

61. Maclean, J.P., M.B.Lipselt, C.D.West and A.H.Pearson:
"Regulation of salt metabolism after hypophysectomy in man".
J.Clin.Endocrin. 17, 346 (1957).

62. Mahran, M.:
"Sodium metabolism in gynecology and obstetrics".
J.Obstetr.Gynaec. Brit.Commonwealth 68, 597 (1961).

63. Martin, J.D. and J.H.Mills:
"Aldosterone excretion in normal and toxaemic pregnancies".
Brit.Med.J. 2, 571 (1956).

64. McCartney, C.P., R.E.Pottinger and J.P.Harrod:
"Alterations in body composition during pregnancy".
Am.J.Obstetr.Gynec. 77, 1038 (1959).

65. McGillivray, J. and T.J.Buchanan:
"Total exchangeable sodium and potassium in non-pregnant women and in normal and pre-eclamptic pregnancy".
Lancet II, 1090 (1958).

66. Mengert, W.F. and D.A.Tacchi:
"Pregnancy toxemia and sodium chloride. Preliminary report".
Am.J.Obstetr. 81, 601 (1961).

67. Mériel, P., P.Guilhem, C.Moreau, J.M.Suc, G.Pontonnier et J.Putois: "Structure et ultra-structure du glomérule dans les néphropathies gravidiques". J.Urol.Néphrol. 69, 57 (1963) - Ber.Gyn. 83, 76.

68. Meyer, C.J., D.S.Layne, J.F.Tait and G.Pincus: "The binding of aldosterone to plasma proteins in normal pregnant and steroid-treated women". J.Clin.Invest. 40, 1663 (1961).

69. Mills, J.H., A.Casper and F.C.Bartter: "On the role of the vagus in the control of aldosterone secretion". Science 128, 1140 (1958) - Ber.Gyn. 209, 151.

70. Mills, J.H.: "Sodium-retaining steroids in non-oedematous patients. Production of oedema and heart-failure". Lancet I, 1264 (1962).

71. Moll, H.C. und Kh.R.Koczorek: "Über den Einfluß eines Aldosteron-Antagonisten (SC-8109) auf die Resorption von Natrium aus dem Magen-Darm-Trakt von Ratten". Klin.Wschr. 40, 825 (1961).

72. Moses, A.M., J.Lobotsky and C.W.Lloyd: "The occurence of pre-eclampsia in a bilaterally adrenalectomized woman". J.Clin.Endocrin. 19, 987 (1959).

73. Muller, A. et A.Gautier: "Etude de l'émination de l'aldostérone et du sodium chez le nouveau-né". Helv.paediat.Acta 13, 1 (1958).

74. Muller, A.F.: "Aldostérone et oedème". Schweiz.med.Wschr. 89, 1093 (1959).

75. Mutti, P. e N.Ragucci: "Osservazioni preliminari sulla concentrazione di aldosterone nell'urina di donna gravida". Minerva ginec. (Torino) 10, 748 (1958) - Ber.Gyn. 67, 230.

76. Neher, R. und G.Stark: "Nachweis von Corticosteroiden in menschlicher Placenta und Isolierung von 16 d - Hydroxytestosteron". Experimentia(Basel)17, 510 (1961).

77. Neher, R. und A. Wettstein:
"Physicochemical estimation of aldosterone in urine".
J.Clin.Invest. 35, 800 (1956).

78. Nowaczynski, W., E.Koiw. and J.Genest:
"Chemical method for the determination of urinary aldosterone".
Canad.J.Biochem.a.Physiol. 35, 425 (1957) - Ber.Gyn. 197, 10.

79. O'Connor, W.J.:
"Renal function". (Annogr. of the Physiol.Society. Edit. Barcroft, H.Dauson, W.D.M.Paton N.10). London; Eduard Arnold 1962.

80. Plentl, A.A. and M.J.Grag:
"Total body water, sodium space, and total exchangeable sodium in normal and toxemic pregnant women".
Am.J.Obstetr.a.Gynec. 78, 472 (1959).

81. Rinsler, M.G. and B.Rigby:
"Function of aldosterone in the metabolism of sodium and water in pregnancy".
Brit.Med.J. 2, 966 (1957).

82. Robinson, Margaret:
"Salt in pregnancy".
Lancet I, 178 (1958).

83. Rosenberg, E., M.Demary, E.Budnitz, R.Underwood and R.Leard:
"Effects of administration of large amounts of d-aldosterone in normal subjects and in a patient with Sheehan's Syndrome".
J.Clin.Endocrin.a.Metabolism 22, 465 (1962).

84. Simpson, S.A., J.F.Tait, A.Wettstein, R.Neher, J.von Euw, O. Schindler, T.Reichstein:
Helv.chem. Acta 37, 1163 (1954).

85. Sonnenblick, E.H., P.J.Cannon and J.H.Laragh:
"The nature of the action of intravenous aldosterone: Evidence for a role of the hormone in urinary dilution".
J.Clin.Invest. 40, 903 (1961).

86. Stark, G.:
"Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol bei Nichtschwangeren und Schwangeren in der normalen und pathologischen Gravidität".
Arch.Gynäk. 192, 519 (1960).

87. Stark, G.:
"Zum Abbau und der Bildung des Aldosterons bei Nichtschwangeren und Schwangeren".
Arch.Gynäk. 197, 484 (1962).

88. Stark, G.:
"Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol sowie Natrium und Kalium nach hoher Progesterongabe".
Arch.Gyn. 197, 28 (1962).

89. Stark, G.:
"Aldosteron und Schwangerschaft".
Vortrag auf dem Dtsch.Endokrinologenkongreß in Mainz 1962.

90. Stark, G. und H.Kossmann:
"Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach fortlaufender hoher Progesterongabe".
Acta Endocrin. 42, 537 (1963).

91. Stark, G.:
"Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortisol sowie Natrium und Kalium nach hohen Oestrogengaben".
Geburtsh.u.Frauenheilk. 23, 854 (1963).

92. Stark, G.:
"Unsere Erfahrungen mit dem Aldosteronblocker Aldactone in der Geburtshilfe".
Gebfra. 22, 155 (1962).

93. Stark, G. und J.Lehmann-Achilles:
"Der Einfluß hoher Kochsalz-Gaben auf die Aldosteron- und Elektrolytausscheidung bei gesunden Schwangeren".
Acta Endocrinol. 47, 469 (1964).

94. Sybulski, S. and E.H.Venning:
"The possibility of corticosteroid production by human and rat placental tissue under in vitro conditions".
Canad.J.Biochem. 39, 203 (1961).

95. Thorn, G.W., E.J.Ross, J.Crabbé and W. van'Hoff:
"Studies on aldosterone secretion in man".
Brit.Med.J. 2, 955 (1957).

96. Truniger, B. und W.Siegenthaler:
"Aldosteron und Diuretica".
Klin.Wschr. 38, 385 (1960).

97. Tsibeyl, B.N.:
"Changes in renal glomeruli in pregnant women with eclampsia and nephropathia".
Akns.: Ginek. 40, 52 (1954) - Ber.Gyn. 86, 62.

98. Venning, E.H. and J.Dyrenfurth:
"Aldosterone excretion in pregnancy".
J.of Clin.Endocrin. 16, 426 (1956).

99. Venning, E.H., J.Dyrenfurth and J.C.Beck:
"Effect of corticotropin and prednisone on the excretion of aldosterone in man".
J.Clin.Endocrin. 16, 1541 (1956).

100. Venning, E.H., T.Primrose, L.C.S.Caligaris and Ph.D.Dyrenfurth:
"Aldosterone excretion in pregnancy".
J.Clin.Endocrin. 17, 473 (1957).

101. Vorburger, C.:
"Fursemid, ein neuartiges Diureticum".
Revue Médicale de la Suisse Romande Nr.4, 1964.

102. Watanabe, M. and S.Solomon:
"Aldosterone secretion rate in normal and abnormal pregnancy and in the normal menstrual cycle".
Canad.Med.Ass.J. 90, 489 (1964).

103. Wiele, van de, R.L., E.Gurpide and W.G.Kelly:
J.H.Laragh and S.Liebermann:
"The secretory rate of progesterone and aldosterone in normal and abnormal late pregnancy".
Acta endocrin. (Kbh.) 35, Suppl. 51, 159 (1960).

104. Wolff, H.P., R.Koczorek, W.Jesch und E.Buchborn:
"Untersuchungen über die Aldosteronausscheidung bei Leberkranken."
Klin.Wschr. 34, 366 (1956).

105. Wolff, H.P., und Kh.R.Koczorek:
"Aldosteron in der klinischen Medizin".
Dtsch.med.Wschr. 6, 201 (1958) und 7, 250 (1958).

106. Wolff, H.P.:
"Aldosteron und Aldosteronismus".
Klin.Wschr. 42, 711 (1964).

107. Zuspan, F.P. and J.P.Bell:
"Variable salt-loading during pregnancy with pre-eclampsia".
Obstetr.a.Gynec. 18, 530 (1961).

Herrn Professor Dr. Stark möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei dieser Arbeit danken.

Ebenso danke ich für die Zurverfügungstellung des Arbeitsplatzes in den Laborräumen der Universitäts-Frauenklinik.

Herrn Professor Dr. Thomsen spreche ich meinen Dank aus für die freundliche Übernahme des Korreferates.

LEBENSLAUF

Am 28.12.1936 wurde ich, Christa Müller, als Tochter des Reichsbankinspektors Reinhold Schlosser und seiner Ehefrau Editha in Brandenburg/Havel geboren.

1955 bestand ich an der Goethe-Oberschule in Brandenburg/H. das Abitur. Das Studium der Medizin begann ich an der Humboldt-Universität zu Berlin und legte dort das Physikum im Jahre 1958 ab. Anschließend absolvierte ich drei klinische Semester an der Medizinischen Akademie "Carl Gustav Carus" in Dresden. 1960 setzte ich das Studium in Mainz fort und belegte vier klinische Semester.
1963 beendete ich das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen. Als Medizinalassistentin arbeitete ich bisher 9 Monate auf der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim und 10 Monate in der Universitäts-Frauenklinik Mainz.

Im Jahre 1959 heiratete ich den Architekten und Ingenieur Eberhard Müller. 1960 wurde unsere Tochter und 1965 unser Sohn geboren.